

## **Kuivan suun vaikutukset suuonteloon**

Sanna-Maria Hätälä

Hammaslääketieteen kandidaatti

Helsinki 21.02.2019

Tutkielma

sanna-maria.hatala@helsinki.fi

Ohjaaja: Professori, EHL, HLT Tuula Salo

HELSINGIN YLIOPISTO

Lääketieteellinen tiedekunta

## HELSINGIN YLIOPISTO – HELSINGFORS UNIVERSITET

Tiedekunta/Osasto – Fakultet/Sektion – Faculty <b>Lääketieteellinen tiedekunta</b>		Laitos – Institution – Department <b>Hammaslääketieteen laitos</b>	
Tekijä – Författare – Author <b>Sanna-Maria Hätälä</b>			
Työn nimi – Arbetets titel – Title <b>Kuivan suun vaikutukset suuonteloon</b>			
Oppiaine – Läroämne – Subject <b>Suupatologia</b>			
Työn laji – Arbetets art – Level <b>Syventävät opinnot</b>	Aika – Datum – Month and year <b>21.02.2019</b>	Sivumäärä - Sidoantal - Number of pages <b>40</b>	
<p>Tiivistelmä – Referat – Abstract</p> <p>Kuiva suu on yleinen ongelma, johon jokainen hammaslääkäri tulee uransa aikana törmäämään jatkuvasti. Kuivalla suulla voidaan tarkoittaa kserostomiaa, hyposalivaatiota tai näistä molempia. Kserostomialla tarkoitetaan potilaan subjektiivista kuivan suun kokemusta, kun taas hyposalivaatiolla tarkoitetaan objektiivisesti mitattavissa olevaa syljenerityksen vähenemistä. Kserostomia ja hyposalivaatio voivat esiintyä joko yhdessä tai erikseen.</p> <p>Kuivaa suuta aiheuttavat pääasiassa useat erilaiset sairaudet, lääkitykset sekä pään- ja kaulan alueen sädehoito. Koska syljellä on useita erilaisia tehtäviä suussa, aiheuttaa suun kuivuminen paljon erilaisia ongelmia suuontelossa. Hyposalivaatio vaikuttaa monin tavoin suun limakalvoihin sekä hampaisiin. Limakalvoilla syljen erityksen väheneminen voi aiheuttaa haavaumia sekä vaikuttaa näiden haavaumien parantumiseen. Tämän lisäksi suun kuivuuden on todettu lisäävän suun sieninfektioiden riskiä. Hampaistoon kuiva suu vaikuttaa karies- ja eroosioriskiä lisäten.</p> <p>Tutkielman tarkoituksena on kirjallisuuskatsauksen keinoin syventää tietämystä kuivan suun vaikutuksista suuonteloon. Tutkielmassa on aluksi käsitelty sylkirauhasten anatomiaa ja histologiaa sekä syljen koostumusta ja sen erittymistä. Tämän jälkeen on paneuduttu kuivan suun etiologisiin tekijöihin sekä kuivan suun suuvaikutuksiin. Lopuksi käsitellään kuivan suun hoitoa tänä päivänä sekä kuivan suun hoidon mahdollisia tulevaisuuden näkymiä. Kirjallisuuskatsausta tehdessä on perehdytty laajasti PubMedistä löytyviin tutkimusartikkeleihin. Hakusanoina Pubmedissa on käytetty: saliva, dry mouth, xerostomia, hyposalivation, etiology, radiation, salivary gland, candida, caries, erosion, mucosa ja stem cells.</p> <p>(192 sanaa)</p>			
Avainsanat – Nyckelord – Keywords <b>Hyposalivation, Xerostomia, Teeth, Mouth Mucosa</b>			
Säilytyspaikka – Förvaringställe – Where deposited <b>Terkko ja Helda</b>			
Muita tietoja – Övriga uppgifter – Additional information			

## Sisällysluettelo

1 Johdanto .....	1
2 Aineisto ja menetelmät .....	2
3 Sylkirauhaset ja syljen erityys.....	2
4 Syljen koostumus .....	6
5 Kuivan suun määritelmä ja oireet.....	9
6 Kuivan suun etiologia.....	11
6.1 Sairaudet .....	11
6.2 Lääkitykset .....	13
6.3 Pään ja kaulan alueen syövän sädehoito.....	16
6.4 Ikä .....	17
6.5 Muut tekijät .....	19
7 Kuivan suun vaikutukset suuonteloon.....	20
7.1 Sieni-infektiot .....	20
7.2 Haavaumat.....	22
7.3 Karies .....	23
7.4 Eroosio .....	25
8 Kuivan suun hoito .....	27
9 Pohdinta .....	29
Lähteet.....	31

## 1 Johdanto

Kuiva suu voidaan määritellä eri tavoin. Hyposalivaatiolla tarkoitetaan objektiivisesti mitattua syljen erityksen vähenemistä, kun taas kserostomialla tarkoitetaan subjektiivista kuivan suun kokemusta. Potilas voi kärsiä hyposalivaatiosta ja samanaikaisesti tuntea suunsa kuivaksi, mutta hyposalivaatiota esiintyy myös ilman kserostomiaa. Vastaavasti kserostomiasta voi kärsiä myös ilman objektiivista syljen erityksen vähenemistä. (1)

Kuiva suu on yleinen vaiva erityisesti vanhempien ihmisten keskuudessa. Useiden tutkimusten perusteella noin viidesosa ikääntyneistä kärsii kuivasta suusta. Aihetta on tutkittu huomattavasti enemmän ikääntyneillä ihmisillä, mutta nuoremmalla populaatiolla kuivan suun yleisyys on noin puolet vähemmän verrattuna ikääntyneisiin. (2) Suomessa väestö ikääntyy, minkä johdosta kuivasta suusta kärsivien määrä tulee lisääntymään. Tämä asettaa haasteita suun terveydenhuollolle, sillä kuiva suu vaikuttaa suuonteloon monin eri tavoin. Onkin tärkeää, että hammaslääkärit tunnistavat kuivasta suusta kärsivät potilaat ja osaavat huomioida esimerkiksi kohonneen kariesriskin.

Tämän syventävän tutkielman tarkoituksena on syventää tietämystä kuivasta suusta ja erityisesti sen aiheuttamista lukuisista vaikutuksista suuontelossa. Tutkielmassa käydään aluksi läpi sylkirauhasten anatominen ja histologinen rakenne, niiden sijainti suhteessa muihin rakenteisiin, syljen erittymisen mekanismit sekä syljen koostumus. Tämän jälkeen perehdytään kuivan suun etiologiaan sekä sen aiheuttamiin vaikutuksiin suuontelossa. Tutkielmassa tarkastellaan vaikutuksia niin limakalvojen, hampaiden kuin kiinnityskudostenkin kannalta. Aivan loppuksi käsitellään kuivan suun hoitoa nykypäivänä sekä kuivan suun hoidon mahdollisia tulevaisuuden näkymiä.

## 2 Aineisto ja menetelmät

Tutkielma on toteutettu kirjallisuuskatsauksena. Erityisesti sylkirauhasten rakenteen ja sijainnin osalta on lähteenä käytetty alan oppikirjallisuutta. Lisäksi jonkin verran tietoa on etsitty myös Terveysportin kautta, lähinnä Suomen Hammaslääkärilehden artikkeleista. Suurin osa lähteistä on Pubmedistä haettuja mahdollisimman uusia tutkimusartikkeleita liittyen aiheeseen. Artikkeleita haettaessa on pyritty löytämään erityisesti erilaisia tutkimuksia kokoavia review-artikkeleita. Näitä löytyikin tutkittavaan aiheeseen liittyen useita. Hakusanoina Pubmedissa on käytetty: saliva, dry mouth, xerostomia, hyposalivation, etiology, radiation, salivary gland, candida, caries, erosion, mucosa ja stem cells.

## 3 Sylkirauhaset ja syljen erityys

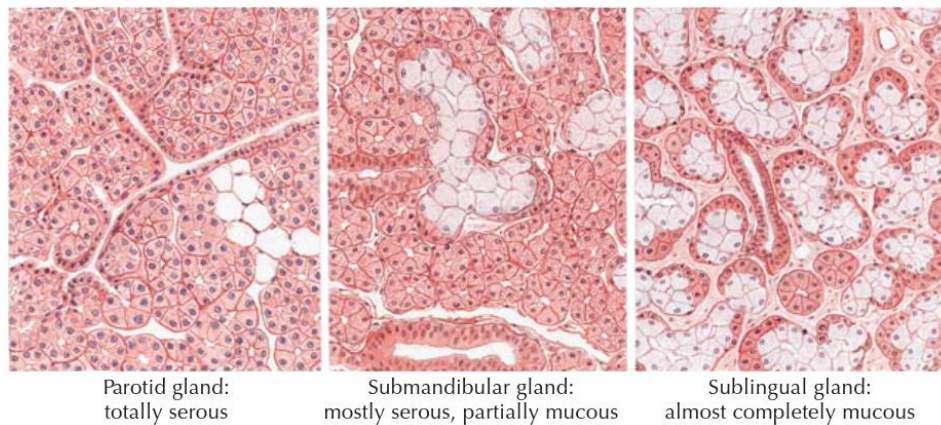
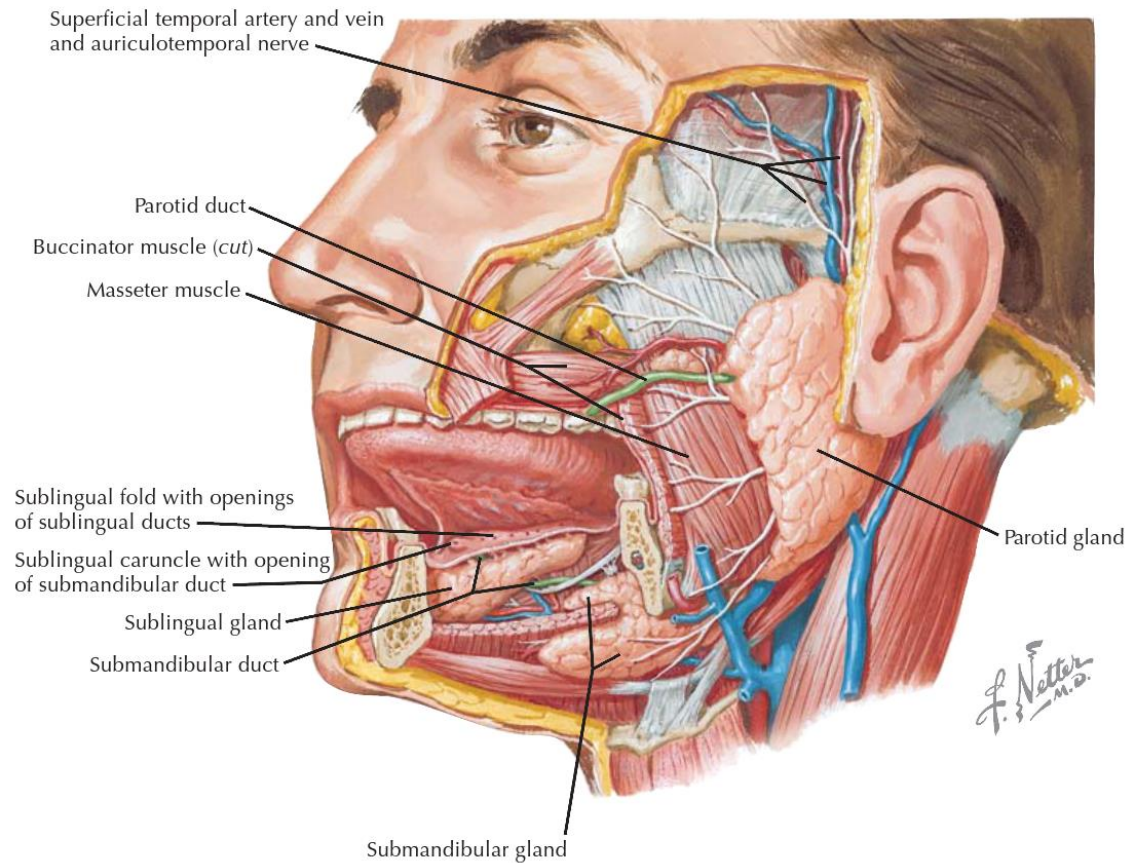
Sylkirauhaset ovat eksokriinisiä rauhasia (3). Ne jaetaan suuriin ja pieniin sylkirauhasiin. Suuret sylkirauhaset ovat parillisia. Niitä ovat parotisrauhanen eli korvasylkirauhanen, submandibulaarirauhanen eli leuanalussylkirauhanen sekä sublinguaalirauhanen eli kielenalussylkirauhanen. (4) Pienet sylkirauhaset sijaitsevat lähes kauttaaltaan suuontelon submucosassa. Ne puuttuvat ainoastaan ikeneltä sekä kovan suulaen anterioriosasta ja keskilinjasta. Nimeäminen tapahtuu sijainnin mukaisesti; esimerkiksi bukkaaliset-, linguaaliset- ja palatinaaliset pienet sylkirauhaset. Niiden eritystiehyet avautuvat suoraan limakalvolle. (5)

Parotisrauhanen on suurista sylkirauhasista isoin. Se on pyramidinmuotoinen ja sijaitsee korvan etu- ja alapuolella infratemporaalialueella mandibulan ramuksen ja processus stylohyoideuksen välissä osin musculus masseterin päällä. (4) Parotisrauhanen eritystiehyttä kutsutaan Stensenin tiehyeksi. Se

lähtee parotisrauhanen anterioripuolelta, kulkee musculus masseterin pinnalla sen yli ja tämän jälkeen musculus buccinatorin läpi suuonteloon, missä sen laskee toisen ylämolaarin kohdalle posken limakalvolle. (3)

Submandibulaarirauhanen on suurista sylkirauhasista toiseksi isoin. Se sijaitsee submandibulaarirauhasissa ja se levittäytyy musculus mylohyoideuksen posterioriosan kraniaali- ja kaudaalipuolelle. (3) Submandibulaarirauhasen eritystiehyttä kutsutaan Whartonin tiehyeksi. Se kulkee sublinguaalirauhasen kautta caruncula sublingualikseen, joka sijaitsee molemmin puolin kielijännettä. (4)

Sublinguaalirauhanen on edellä mainituista suurista sylkirauhasista pienin. Se sijaitsee sublinguaalirauhasissa musculus mylohyoideuksen päällä ja suun limakalvon alla. Sitä rajaa mandibulan sublinguaalinen fossa sekä kielen musculus genioglossus. Sublinguaalirauhasesta lähtee useita pieniä eritystiehyitä, jotka avautuvat ylöspäin suuontelon limakalvolle. Joskus on havaittavissa myös Bartholin tiehyt, jota pitkin rauhasen anterioriosa tyhjenee caruncula sublingualikseen. (3)



Kuva 1. Suurten sylkirauhasten sijainti suhteessa muihin rakenteisiin sekä histologiset kuvat (3).

Sylkirauhasen erittävä perusyksikkö koostuu rauhasrakkulasta eli asinuksesta sekä yhdystiehyestä ja eritystiehyestä. Asinukset sisältävät joko seröösejä soluja, mukooseja soluja tai molempia. Tämän perusteella ne on nimetty serööseiksi asinuksiksi, mukooseiksi asinuksiksi ja seka-asinuksiksi. Seröösit

solut tuottavat proteiinipitoista sylkeä ja mukoosit solut musiinipitoista sylkeä. Parotisrauhanen erittämä sylki on lähes kokonaan seröösiä. Submandibulaari- ja sublinguaalirauhaset puolestaan ovat sekarauhasia. Submandibulaarirauhasesta erittyy seröösin syljen lisäksi myös mukoosia sylkeä, kun taas sublinguaalirauhasesta erittyy lähinnä mukoosia sylkeä. (4) Pienten sylkirauhasten tuottama sylki on mukoosia (6).

Yhdystiehyet alkavat asinuksista. Ne erittävät bikarbonaattia ja absorboivat kloridi-ioneja erityisesti serööseissä asinuksissa. Yhdystiehyitä seuraavat juovaiset tiehyet, joiden solut reabsorboivat natrium-ioneja sekä erittävät kalium-ioneja ja bikarbonaattia. Eritystiehyet ovat tiehyistä viimeiset, ja ne avautuvat suuonteloon kuten aiemmin mainittu. (4) Eritystiehyiden solut jatkavat natrium-ionien reabsorptiota ja kalium-ionien eritystä. Asinaarisolujen ja erityistiehyiden erilaisten solujen lisäksi sylkirauhasista löytyy myoepiteelisoluja. Ne pitkinä soluina ympäröivät asinussoluja ja supistuvat stimulaatiosta. Tällä tavalla asinukset supistuvat ja asinuksiin kerääntyvää nestettä puristetaan ulos. (6)

Syljeneritystä säädellään autonomisten hermojen kautta. Afferentteja hermoja aktivoi pureskelu sekä maku- ja hajuaistimukset mekanoreseptorien, makureseptorien, hajureseptorien ja nosiseptorien kautta. Viesti kulkee afferentteja hermoja pitkin ydinjatkeen sylkikeskukseen. Sieltä viesti johdetaan efferenttejä hermosäikeitä pitkin sylkirauhasiin. Kaikki sylkirauhaset saavat hermotuksensa kolinergisiltä parasympaattisilta hermoilta. Lisäksi valtaosa sylkirauhasten soluista saa hermotusta myös sympaattisilta hermoilta. (7)

Parasympaattiset hermosäikeet vapauttavat pääasiassa asetyylikoliinia. Se sitoutuu lähinnä M3-muskariinireseptoreihin sekä pienemmissä määrin M1-muskariinireseptoreihin. Tämä aikaansaa eksosytoosin kautta syljenerityksen lisääntymistä asinaarisoluissa sekä myoepiteelisolujen supistumista, jolloin sylki puristuu ulos asinuksista. Parasympaattisten hermojen stimulaatio on vastuussa suurimmasta osasta musiinien erittymisestä mukoosista rauhasista. (7)



Sympaattisissa hermosoluissa välittäjäaineena toimii lähinnä noradrenaliini. Se lisää proteiinien erittymistä sylkeen pääasiassa asinaarisoluissa mutta myös tiehytsoluissa. Lisäksi se aiheuttaa parasympaattisten hermosolujen tavoin myoepiteelisolujen supistumista. Sympaattisen stimuluksen ei ole havaittu vaikuttavan syljeneritykseen. Se ei lisää syljeneritystä, muttei myöskään inhiboi sitä. Syljen proteiinien erityys on usein yksinkertaistettu ainoastaan sympaattisen hermostimuluksen ansioksi, vaikka useissa tutkimuksissa havaittu myös parasympaattisen hermoston stimulaation aiheuttavan merkittävää proteiinimäärien nousua syljessä. (7)

#### **4 Syljen koostumus**

Sylki on läpinäkyvä, neutraali tai lievästi hapan erite, jonka pH vaihtelee 6.5-7.4 välillä (8). Siitä 99,5% on vettä ja loppuosa koostuu erilaisista elektrolyyteistä, pienistä orgaanisista aineista, proteiineista, peptideistä ja polynukleotideista. Leposylki on hypotonista, kun taas stimuloitu sylki on isotonista verrattuna plasmaan. Leposyljestä 65% tulee submandibulaarirauhasesta, 25% parotisrauhasesta ja 4% sublinguaalirauhasesta. Loput 8% tulee pienistä sylkirauhasista. (9) Stimuloidussa syljessä suhdeluvut muuttuvat huomattavasti parotisrauhaseen kattaessa jopa 60% syljenerityksestä (10).

Suurin osa syljen proteiineista sisältää paljon proliinia, minkä johdosta niitä kutsutaan runsasproliinisiksi proteiineiksi (PRP eli proline-rich proteins). Parotisrauhaseen tuottaman syljen proteiineista 70% on runsasproliinisia proteiineja. Tästä loppuosan kattaa lähes kokonaan amylaasi. (11) PRP:t ja amylaasi osallistuvat pellikkeen muodostamiseen hampaiden pinnalle heti puhdistuksen jälkeen ja niillä on korkea affiniteetti suun bakteereihin. Lisäksi amylaasi pilkkoo hiilihydraatteja esimerkiksi hammasväleistä ja PRP:t toimivat

liukastavana tekijänä syljessä. (12) Esimerkiksi musiinit ovat suuria glykoproteiineja, jotka sisältävät runsaasti proliinia. Niiden korkea glykosylaatioaste sekä kosteuspotentiaali ehkäisevät kuivumista ja viskoelastiset ominaisuudet toimivat liukasteena. (11) Syljen musiinit suojelevat suun limakalvojen pintoja toksiineilta sekä erilaisilta ärsyttäviltä tekijöiltä. Lisäksi osa musiineista pystyy vuorovaikuttamaan mikro-organismien kanssa suuontelossa helpottaen niiden poistamista tai vähentäen niiden patogeenisyyttä. (9)

Runsasproliinisten proteiinien ja amylaasin lisäksi muiden proteiinien, kuten lysotsyymiin, laktoferriiniin, peroksidaasiin, albumiiniin ja histatiiniin määrät syljessä ovat suhteellisen pieniä. Lysotsyymi toimii tärkeänä suun normaaliflooran säätelijänä, sillä se katalysoi gram-positiivisten bakteereiden soluseinämän peptidoglykaanin eräiden sidosten hydrolyysiä. (9) Se onkin tärkein epäspesifiin immuunipuolustukseen kuuluva entsyymi syljessä. Myös laktoferriinillä, albumiinilla ja peroksidaasilla on antibakteerisia ominaisuuksia. Laktoferriini esimerkiksi sitoo rautaa, jolloin mikrobit eivät pysty hyödyntämään sitä. Näiden proteiinien antibakteeristen ominaisuuksien lisäksi lysotsyymiin on havaittu säätelevän *Candida*-populaatioita suussa ja histatiinien on havaittu estävän *Candida albicansin* kasvua. (12)

Edellä mainittujen epäspesifisten puolustustekijöiden lisäksi syljessä on myös spesifisiä puolustustekijöitä. Ne pitävät sisällään immunoglobuliinit. Sekretorinen IgA vaikuttaa leukosyyttien tekemään streptokokki-bakteereiden fagosytoosiin. Syljestä löytyy myös IgM akuutin inflammaation aikana. (9)

Syljen kolme tärkeintä puskurisysteemiä ylläpitävät leposyljen sekä stimuloidun syljen puskurikapasiteettia. Nämä puskurisysteemit ovat bikarbonaatti-, fosfaatti- ja proteiinipuskurit. Bikarbonaattipuskuria pidetään näistä puskurisysteemeistä merkittävimpänä, ja sen konsentraatio vaihtelee huomattavasti syljeneritysnopeuden mukaan. Taulukko 1 esittää, kuinka Bardow et al. havaitsivat tutkimuksessaan syljen pH:n muuttuvan huomattavasti

emäksisemmäksi syljen erityksen lisääntyessä. Tutkimuksessa pystyttiin myös osoittamaan, että kyseinen muutos johtui stimuloidun syljen korkeammasta bikarbonaattipitoisuudesta verrattuna leposylkeen. (8) Bikarbonaattipuskurilla on suuri merkitys syljen roolissa inhiboida kariesta. Kun syljen pH pysyy välillä 6.8-7.2, siitä tulee kalsiumfostataasin suhteen saturoitunut. Se johtaa nopeaan initiaalimuutosten remineralisaatioon. Pienikin syljen happamoituminen johtaa kariesriskin nousuun, sillä tällöin tätä saturoitumista ei tapahdu. ja sylkeen muodostuu helposti liukenevaa kalsiumvetyfostaattia. (9)

	pH saliva <sup>a</sup>	HCO <sub>3</sub> <sup>-a,b</sup> (mmol/l)	Total phosphate (mmol/l)	Total protein (µg/ml)
UWS ( <i>n</i> = 20)	6.8 ± 0.3	4.4 ± 2.1	4.5 ± 0.8	1876 ± 645
SWS ( <i>n</i> = 20)	7.2 ± 0.2	9.7 ± 3.2	3.8 ± 0.9	1955 ± 484
	<i>p</i> < 0.002	<i>p</i> < 0.01	<i>p</i> < 0.05	ns

Taulukko 1. Leposyljen (UWS) ja stimuloidun syljen (SWS) pH sekä bikarbonaatti-, fostaatti- ja proteiinikonstentraatiot (8).

Epäorgaanisten aineiden määrä syljessä vaihtelee. Natrium- ja kalium-ionien kaltaiset kationit osallistuvat aktiiviseen kuljetukseen soluseinämien läpi, kun taas kalsium- ja magnesium-ionit aktivoivat joitain entsyymeitä syljessä. Kalsium- ja magnesium-ionit yhdessä neutraalin syljen pH:n kanssa huolehtivat myös suun limakalvojen terveydestä. Ne helpottavat suun limakalvojen hankaumien ja haavaumien parantumista. Fluori-ioneilla on antikariogeenisiä ominaisuuksia, kloori-ionit aktivoivat alfa-amylaasia ja jodi-ionit ovat tärkeitä puolustusmekanismien kannalta, erityisesti peroksidaasisysteemin kautta. (9)

Syljestä on löydetty myös useita hormoneita. Näitä ovat muun muassa steroidihormonit, kortisoli, gonadotropiinit, prolaktiini, tyroksiini, melatoniini, insuliini sekä kasvuhormoni. Lisäksi sylki sisältää esimerkiksi ureaa. (12)

## 5 Kuivan suun määritelmä ja oireet

Kuivasta suusta puhuttaessa voidaan tarkoittaa kahta eri asiaa. Hyposalivaatiossa syljeneritys on objektiivisesti mitattaessa alentunut, kun taas kserostomiassa potilaalla on subjektiivinen kokemus kuivasta suusta. Näiden kahden termin ero on tärkeä, sillä potilas voi kärsiä kuivan suun tunteesta vaikka syljeneritys olisikin normaalin rajoissa tai toisin päin. (1) Kserostomian prevalenssi on populaatiosta riippuen 12-30 prosenttia. Kliinisten tutkimusten perusteella siitä kärsivät eniten vaihdevuosi-ikäiset naiset sekä yli 65-vuotiaat. Tästä huolimatta kserostomiaa tavataan noin 20 prosentilla 18-34-vuotiaistakin. (13)

Leposyljellä tarkoitetaan suuhun kertyvää eritteiden sekoitusta ilman eksogeenistä ärsytystä kuten pureskelua. Stimuloidulla syljellä puolestaan tarkoitetaan suuhun kertyvää sylkeä erilaisten eksogeenisten ärsykkeiden läsnäollessa. Näitä voivat olla pureskelun lisäksi esimerkiksi makuaistimukset. Useiden tutkimusten perusteella normaaliksi leposyljen eritykseksi on katsottu noin 0.3 ml/min. Alentuneeksi leposyljen eritykseksi on määritelty arvot välillä 0.1-0.25 ml/min ja hyposalivaatioksi arvot alle 0.1 ml/min. Normaaliseksi stimuloidun syljen eritykseksi puolestaan on laajalti hyväksytty 1.0-3.0 ml/min. Alentuneeksi stimuloidun syljen eritykseksi katsotaan arvot, jotka ovat välillä 0.7-1.0 ml/min ja hyposalivaatioksi on määritelty alle 0.7 ml/min oleva stimuloitu syljeneritys. (12) Kokonaisuudessaan sylkeä eritetään päivän aikana keskimäärin 0.6 litraa. Syljeneritys vaihtelee huomattavasti vuorokauden ajan mukaan. Suurin erityspiikki on myöhään iltapäivällä, kun taas erityis on selkeästi vähäisintä yöaikaan. Tästä johtuen syljeneritystä mitattaessa tulisi ottaa huomioon vuorokaudenaika. (14)

Yleisimmin stimuloidun syljen eritystä mitataan niin, että potilas pureskelee esimerkiksi parafiinipalaa. Suuhun kertyvä sylki ohjeistetaan valuttamaan mittaputkeen tai kertakäyttömukiin, josta syljen määrä voidaan mitata imemällä se injektioruiskuun. Stimuloitua sylkeä kerätään yleensä viiden minuutin ajan,

jolloin hyposalivaation raja-arvo on 3.5 ml. Leposyljen eritystä puolestaan voidaan mitata valuttamalla sylkeä mitta-astiaan etukumarassa asennossa 15 minuutin ajan. Näin mitatatessa hyposalivaation raja on 1.5 ml. (15)



Kuva 2. Leposyljen mittaus. (16)

Kserostomian vaikeusasteen ja syyn määrittämiseksi on kehitelty useita erilaisia kyselylomakkeita. Lomakkeiden hankaluutena on ollut saada potilailta tarkoituksenmukaisia vastauksia esitettyihin kysymyksiin. Tästä johtuen kserostomian määrittämiseksi ei ole yhteisymmärryksessä valittua tarkoitukseensa parasta kyselylomaketta. (17)

1. Tuntuuko suunne kuivalta ruokailun jälkeen?
2. Onko Teillä nielemisvaikeuksia?
3. Pystytekö syömään kuivaa leipää tai keksiä juomatta nestettä samanaikaisesti?
4. Tuntuuko Teistä itsestänne, että sylkeä on niukasti?
5. Kuinka usein heräätte öisin suun kuivuuden takia?

Taulukko 2. Esimerkkikysymyksiä suun kuivuudentunteen selvittämiseksi (18).

Kuiva suu aiheuttaa monia erilaisia oireita. Näitä ovat muun muassa halitoosi, suupolte, suun arkuus, hankaluudet pureskelussa, puheessa ja nielemisessä sekä makuaistin muutokset. (1) Potilas voi tuntea myös palan tunnetta kurkussa sekä heräillä kuivan suun tunteeseen öisin. Proteesin pitäminen suussa voi tuntua vaikealta ja niiden pysyvyys suussa huononee. (15)

## **6 Kuivan suun etiologia**

Tutkimuksissa on löydetty useita erilaisia sairauksia sekä lääkityksiä, jotka aiheuttavat hyposalivaatiota ja kserostomiaa. Erilaisten sairauksien ja lääkitysten lisäksi myös syövän sädehoito on erittäin merkittävä kuivaa suuta aiheuttava tekijä. (16)

### **6.1 Sairaudet**

Kuivaa suuta aiheuttavia sairauksia on useita. Ne voidaan jakaa autoimmuunitauteihin, neurologisiin häiriöihin, tartuntatauteihin, geneettisiin ja kehityksellisiin sairauksiin sekä syömishäiriöihin (16). Merkittävin kuivaa suuta aiheuttava sairaus on primaari Sjögrenin syndrooma (19). Taulukossa 2 on lueteltu sairauksia, jotka tutkimusten mukaan aiheuttavat hyposalivaatiota ja kserostomiaa tai jompaakumpaa näistä.

Autoimmuunitaudit	<p>Sjögrenin syndrooma</p> <p>Reumataudit:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nivelreuma</li> <li>• Systeeminen erythematosus lupus</li> <li>• Skleroderma</li> <li>• MCTD eli sekamuotoinen sidekudostauti</li> </ul> <p>Sarkoidoosi</p> <p>Tulehdukselliset suolistosairaudet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Crohnin tauti</li> <li>• Ulseratiivinen koliitti</li> <li>• Keliakia</li> </ul> <p>Autoimmuuniset maksasairaudet</p> <p>Amyloidoosi</p> <p>Endokriiniset sairaudet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diabetes mellitus</li> <li>• Diabetes insipidus</li> <li>• Tyreoidiitti</li> </ul>
Neurologiset häiriöt	<p>Keskushermoston trauma</p> <p>CP-oireyhtymä</p> <p>Bellin pareesi</p> <p>Parkinsonin tauti</p> <p>Alzheimerin tauti</p> <p>Suupolte</p>
Tartuntataudit	<p>HIV</p> <p>C-hepatiitti</p> <p>Epstein-Barrin virus</p> <p>Sytomegalovirus</p> <p>Sikotauti</p> <p>Aktinomykoosi</p> <p>Ihmisen lymfotrooppinen virus 1</p> <p>Tuberkuloosi</p>
Geneettiset ja kehitykselliset sairaudet	<p>Sylkirauhasten aplasia tai ageneesi</p> <p>Kystinen fibroosi</p> <p>Ektodermaalinen dysplasia</p> <p>Prader-Willin oireyhtymä</p> <p>Hemokromatoosi</p>
Syömishäiriöt	<p>Anoreksia nervosa</p> <p>Bulimia nervosa</p>

Taulukko 3. Kuivaa suuta aiheuttavia sairauksia (16), (20), (21).

## 6.2 Lääkitykset

Todella laaja kirjo erilaisia lääkeaineita aiheuttaa kuivaa suuta sivuvaikutuksenaan. Suomessa on markkinoilla noin 400 tällaista lääkettä. Syljenerityksen on havaittu vähenevän enemmän useiden lääkkeiden samanaikaisella käytöllä (polyfarmasia) kuin kullakin lääkkeellä erikseen. (22) Lääkkeiden aiheuttamaa kserostomiaa on tutkittu huomattavasti enemmän kuin lääkkeiden aiheuttamaa hyposalivaatiota. Useiden lääkeaineiden kohdalla on epäselvää, aiheuttavatko ne kserostomian lisäksi syljen erityksen objektiivista vähenemistä. (16)

Pääasialliset kuivaa suuta aiheuttavat lääkeaineryhmät ovat antikolinergit, antidepressantit, antipsykootit, antihypertensiivit, antihistamiinit sekä sedatiivit. (23) Antikolinergeihin kuuluvien, pääasiassa antimuskariinisten lääkkeiden, on todettu aiheuttavan lääkeaineista eniten hyposalivaatiota. Muun muassa antidepressanteilla, antipsykoteilla ja antihistamiineilla on antikolinergisiä vaikutuksia. (17)

Hyposalivaatiota aiheuttavat lääkkeet voivat vaikuttaa perifeeristen tai keskushermostollisten komponenttien kautta syljeneritykseen. Perifeerisesti lääkkeet voivat vaikuttaa parasympaattiseen tai sympaattiseen hermostoon. Esimerkiksi antimuskariiniset lääkkeet vaikuttavat parasympaattiseen hermostoon salpaamalla perifeerisiä M3-muskariinireseptoreita sylkirauhasten asinaarisoluissa ja aiheuttavat näin syljenerityksen vähenemistä. Kyseisiä lääkkeitä käytetään muun muassa ärtyneen rakon tai kroonisen obstruktiivisen keuhkosairauden hoitoon. (16)

Adrenergiset antagonistit puolestaan vaikuttavat sympaattiseen hermostoon. Niiden on tutkimuksissa havaittu aiheuttavan pääasiassa kserostomiaa ilman objektiivisesti mitattavaa syljenerityksen vähenemistä. Adrenergisten antagonistien aiheuttama kserostomia voi mahdollisesti johtua niiden vaikutuksista syljen proteiinikonsentraatioon. Esimerkiksi adrenergisiin



antagonisteihin kuuluvat antihypertensiiviset epäselektiiviset beetasalpaajat, kuten propranololi, vähentävät syljen proteiinipitoisuutta. (16) Tutkimuksissa on kuitenkin havaittu  $\beta$ 1-selektiivisten beetasalpaajien vaikuttavan syljeneritystä vähentävästi. Beetasalpaajia käytetään muun muassa hypertension ja rytmihäiriöiden hoitoon. (23)

Antihypertensiiviset lääkkeet, jotka stimuloivat  $\alpha$ 2- ja  $\alpha$ 1-adrenoseptoreita, aiheuttavat hyposalivaatiota ja kserostomiaa keskushermoston kautta (16), (23). Myös masennuksen hoitoon käytettävät serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät (SNRI:t) aiheuttavat merkittävää hyposalivaatiota ja kserostomiaa. On arvioitu, että tämä voisi johtua noradrenaliinin kertymisestä keskushermostossa aiheuttaen  $\alpha$ 2-adrenoseptorien stimulaatiota. Opioideista aiheutuvan hyposalivaation ja kserostomian on tutkimuksissa arveltu johtuvan vastaavista mekanismeista kuin SNRI:lla. Trisykliset antidepressantit puolestaan vaikuttavat syljeneritykseen sekä keskushermoston kautta että perifeeristen muskariinireseptorien salpauksen kautta. (16)

Taulukossa 3 on esitelty muutamia lääkeryhmiä sekä esimerkkilääkeaineita, joiden on tutkimuksissa havaittu aiheuttavan kserostomiaa, hyposalivaatiota tai molempia. Koska kuivaa suuta aiheuttavia lääkeaineita on huomattavan suuri määrä, ei niistä kaikkia ole mielekästä esittää taulukossa.

<b>Lääkeryhmä</b>	<b>Esimerkit</b>
Antikolinergit	Atropiini, skopolamiini
Opioidit	Kodeiini, meperidiini, tramadoli, morfiini
Kipulääkkeet	Ibuprofeini, naprokseeni
Laihdutuslääkkeet	Dietyylipropioni,
Rytmihäiriölääkkeet	Disopyramidi
Antikonvulsantit	Karbamatsepiini
Antidepressantit ja sedatiivit	<p>Selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• sitalopraami</li> <li>• fluoksetiini</li> </ul> <p>Trisykliset antidepressantit:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• amitriptyliini</li> <li>• doksepiini</li> </ul> <p>MAO-estäjät:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• feneltsiini</li> </ul> <p>Muut antidepressantit:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bupropioni</li> <li>• mirtatsapiini</li> </ul>
Antipsykootit	Haloperidoli, klotsapiini, olantsapiini
Antiemetit	Klooripromatsiini, domperidoni
Antihistamiinit	Difenhydramiini, loratadiini, levosetiritsiini, loratadiini, hydroksitsiini
Antihypertensiivit	Klonidiini, enalapriili, lisinopriili
Parkinsonintaudin lääkkeet	Karbidopa, levodopa
Diureetit	Furosemiidi, hydroklooritiatsidi
Lihaskalvontautien lääkkeet	Titsanidiini, syklobentsapriini
Solunsalpaajat	Metotreksaatti
Osteoporoosin hoito	Bisfosfonaatti

Taulukko 4. Kuivaa suuta aiheuttavia lääkkeitä (16), (22), (23), (24).

### 6.3 Pään ja kaulan alueen syövän sädehoito

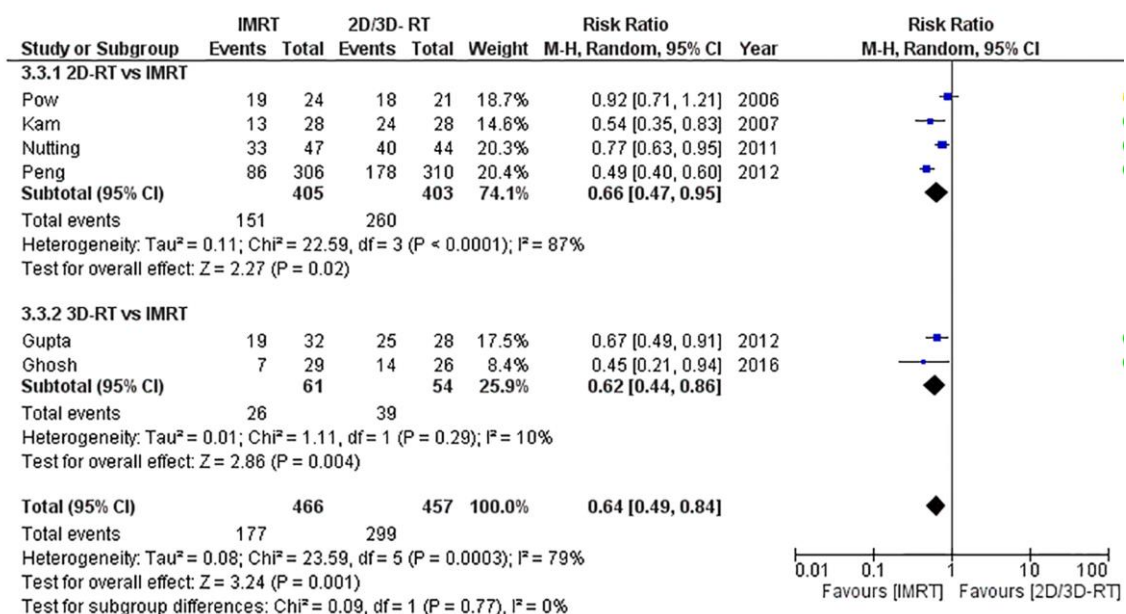
Pään ja kaulan alueen syövät ovat maailmanlaajuisesti kuudenneksi yleisimpiä syöpiä. Niitä hoidetaan usein sädehoidolla, joka tarvittaessa yhdistetään kemoterapiaan eli solusalpaajahoitoon ja leikkauksiin. Sädehoito aiheuttaa 63-93 prosentille potilaista vaurioita sylkirauhasissa, kun sylkirauhaset osuvat sädetettävälle alueelle. (25) Myös kemoterapia vaikuttaa voimakkaasti syljeneritykseen. Sen aikana kserostomiasta kärsiin noin puolet potilaista. (16)

Sylkirauhasten säteilytys saa aikaan degeneratiivisia muutoksia sylkirauhasten soluissa. Muutoksia tapahtuu erityisesti serööseissä asinaarisoluissa, joissa pienet annokset aiheuttavat apoptoosia ja suuret annokset nekroosia. Ajan myötä sylkirauhasissa havaitaan atrofiaa ja fibroosia. (26) Asinaarisoluissa tapahtuvat vauriot muuttuvat irreversiibeileiksi kumulatiivisen annoksen saadessa arvon välillä 26-39 Gy. Tällaisen sädehoidon jälkeen syljeneritys laskee potilailla keskimäärin 10 prosenttiin siitä mitä se oli ennen sädehoitoa. (17) Syljeneritys laskee jo sädehoidon aikana ja jatkaa laskuaan vielä 1-3 kuukautta sädehoidon jälkeen. Vähäistä syljenerityksen lisääntymistä voi kuitenkin tapahtua tämän jälkeen. (16)

Sädehoidon jälkeiseen kserostomian ja hyposalivaation vaikeusasteeseen vaikuttaa säteilyannos sekä säteilytetyn sylkirauhaskudoksen määrä (27). Syljenerityksen vähenemisen lisäksi syljessä tapahtuu laadullisia muutoksia sädehoidon seurauksena. Tutkimuksissa on havaittu, että syljen amylaasien aktiivisuus laskee samoin kuin syljen puskurikapasiteetti sekä pH. Näiden lisäksi kalsiumin, kloridin, magnesiumien ja proteiinien määrä syljessä kasvaa ja bikarbonaatin määrä laskee. Nämä laadulliset muutokset viittaavat siihen, että sädehoidolla on suurempi vaikutus parotisrauhaseen kuin muihin sylkirauhasiin. (17)

Sädehoidon aiheuttamaa suun kuivumista voidaan nykyisin ehkäistä käyttämällä intentiseettimuokattua sädehoitoa (IMRT). Sen avulla pystytään

vähentämään kasvaimen ympärillä sijaitsevien herkkien rakenteiden, kuten sylkirauhasten, altistumista säteilylle sekä suurentamaan itse kasvaimen saamaa sädeannosta. Guptan ym. suorittamassa systemaattisessa katsauksessa ja meta-analyysissä havaittiin, että intensiteettimuokattu sädehoito vähentää huomattavasti keskivaikean tai vaikean akuutin ja myöhäisen kserostomian riskiä verrattuna 2D/3D-sädehoitoon pyrittäessä parantamaan pään ja kaulan alueen okasolusyöpää. (28)



Taulukko 5. Forest plot –diagrammi, jossa nähdään merkittävä kserostomian riskin väheneminen käytettäessä intensiteettimuokattua sädehoitoa verrattuna tavanomaisiin 2D/3D-tekniikoihin (28).

## 6.4 Ikä

län vaikutusta sylkirauhasiin ja syljeneritykseen on tutkittu useissa eri tutkimuksissa, mutta tuloksista kiistellään yhä. Osa tutkijoista on tutkimuksissaan havainnut terveillä ei-lääkkeitä käyttävillä iäkkäillä heikentynyttä sylkirauhasten toimintaa, kun taas toiset eivät. (17) Useissa tutkimuksissa tutkittavia on ollut vain vähän tai niissä ei ole mitattu kaikkia

sylkilajeja erikseen (11). Eri tutkimuksissa tutkittavien iät ovat vaihdelleet samoin kuin tutkimusjoukon valintakriteetit, syljenkeräysmenetelmät ja syljen keräykseen käytetty aika. Kaikki nämä tekijät vaikuttavat siihen, että tutkimuksia on vaikeaa vertailla keskenään eikä yhteisymmärrykseen tutkijoiden keskuudessa ole päästy. (29)

Tylenda ym. havaitsivat tutkimuksessaan, että ikääntyneillä häviää 30 prosenttia asinaarisoluista ja ne korvautuvat fibroosilla sekä rasvakudoksella. (17) Dodds ym. suorittivat tutkimuksen laajalla tutkimusjoukolla sekä mittasivat erikseen leposyljen kokosyljellä sekä leposyljen ja stimuloitun syljen parotisrauhasista ja submandibulaari-/sublinguaalirauhasista erikseen. Lisäksi he analysoivat sylkien koostumukset. Tämän tutkimuksen perusteella syljenerityksessä tapahtuu ikään liittyviä muutoksia; kokosyljellä mitattu leposyljen erityis laski samoin kuin stimuloitun parotissyljen erityis sekä stimuloitun ja leposyljen määrä submandibulaari-/sublinguaalirauhasista. Myös syljen koostumuksessa havaittiin tässä tutkimuksessa muutoksia. Musiinien ja histatiinien määrä laski, kun taas proteiinien konsentraatiot iän myötä joko kasvoivat tai pysyivät ennallaan. (11) Samankaltaisia tuloksia on saatu Smithin ym. tutkimuksessa, jossa havaittiin yli 70-vuotiaiden terveiden iäkkäiden stimuloitun syljenerityksen olevan heikompaa kuin alle 50-vuotiaiden verrokkien. (29). Lisäksi Ghezzi ja Ship huomasivat tutkimuksessaan, että antikolinergiset lääkkeet vaikuttivat terveillä iäkkäillä voimakkaammin syljeneritykseen kuin terveillä nuoremmilla verrokeilla (17).

Edellä mainituista tutkimuksista huolimatta toiset tutkijat ovat sitä mieltä, että iäkkäiden heikentynyt syljeneritys on yksinomaan seurausta lääkkeistä ja erilaisista systeemisistä sairauksista. Lääkkeiden käyttö sekä systeemiset sairaudet ovat yleisempiä iäkkäillä verrattuna nuorempiin, joten tämän on ajateltu selittävän erot kyseisten ryhmien välillä. (17)

## 6.5 Muut tekijät

Tupakointi, alkoholijuomat, alkoholia sisältävät suuvedet sekä kofeiinipitoiset juomat aiheuttavat kliinisesti havaittavaa kuivaa suuta. Näiden vaikutus on kuitenkin palautuva mikäli kyseisten tuotteiden käyttöä vähentää tai lopettaa. Väliaikaisesti kuivaa suuta voi aiheuttaa myös kuorsaaminen, suuhengitys, ylempien hengitysteiden infektiot, dehydraatio ja pelko. (1)

Myös naissukupuolen on havaittu altistavan kuivalle suulle. Tutkimusten mukaan kserostomia on yleisempää naisilla verrattuna miehiin kaikissa ikäluokissa. Vaikka naiset käyttävät miehiä enemmän lääkkeitä, on havaittu että naisten kserostomian prevalenssi on miehiä suurempi myös verrattaessa ei-lääkityksiä käyttäviä naisia vastaaviin miehiin. (1) Esimerkiksi Nederfors ym. havaitsivat tutkimuksessaan, että ei-lääkitystä käyttävistä naisista 19,1 prosentilla oli kuivaan suuhun liittyviä oireita. Vastaava luku miehillä oli 15,3 prosenttia. Samassa tutkimuksessa huomattiin, että tämä sukupuolten välinen ero pysyi muuttumattomana verrattaessa sukupuolten välisiä eroja eri ikäluokissa. Lisäksi tämä ero oli havaittavissa vastaavanlaisena myös lääkitystä käyttävien keskuudessa. (30) Kserostomialla ei kuitenkaan aina ole yhteyttä todellisen syljen erityksen vähenemisen kanssa, ja Smithin ym. tutkimuksessa havaittiin, että samanikäisten terveiden miesten ja naisten syljenerityksessä ei ollut objektiivisesti mitattaessa merkittäviä eroja. (1)

## 7 Kuivan suun vaikutukset suuonteloon

Syljen erityksen väheneminen altistaa useille erilaisille suun sairauksille. Muun muassa karieksen, sieni-infektioiden, haavaumien sekä hampaiden eroosion ja kulumisen riski kasvaa. (19)

### 7.1 Sieni-infektiot

Syljellä on tärkeä rooli suuontelon limakalvojen terveyden ylläpidossa. Se peittää ja liukastaa suun limakalvoja, mikä estää mikro-organismien kiinnittymistä ja proliferaatiota. Lisäksi sylki sisältää useita proteiineja, joilla on antimikrobisia ominaisuuksia. Näitä ovat muun muassa musiinit, lysotsyymi, laktoferriini, histatiinit ja vasta-aineet. Ne ehkäisevät bakteerien ja sienien kolonisaatiota ja tätä kautta ehkäisevät infektioita. (31) Myös syljen puskurikapasiteetti toimii suojaavana tekijänä suun sieni-infektioita vastaan, sillä alentuneesta syljenerityksestä seuraava suun alhainen pH edistää Candida-lajien kasvua (32).

Candida-infektiot eli kandidiaasit ovat yleisimpiä suuontelon limakalvon sieni-infektioita (33). Ne ovat seurausta Candida-lajien liikakasvusta ja invaasiosta suuontelon limakalvoilla (34). Noin 45-70 prosentilla aikuispopulaatiosta on Candida kolonisoituneena suuontelossa ja korkeat Candida albicans -pitoisuudet suuontelossa on yhdistetty kandidiaasin klinisiin merkkeihin. (35) Muun muassa Zhou ym. ovat tehneet tutkimuksen koskien syljen Candida-kolonisaation sekä suuontelon kandidiaasin välistä yhteyttä. Tutkimuksessaan heillä oli 197 koehenkilöä, joilta tutkittiin kandidiaasi klinisin perustein sekä kerättiin kokosylkinäyte. Tutkimuksessa selvisi, että kandidiaasipotilailla oli huomattavasti korkeammat Candida-pitoisuudet syljessä verrattuna oireettomiin Candidan kantajiin. Erityisen korkeat syljen Candida-pitoisuudet olivat pseudomembranoottisessa kandidiaasissa. (34)



Kuva 3. Pseudomembranoottinen kandidiaasi pehmeässä suulaessa (36).

Tutkimuksissa on havaittu, että syljenerityksellä ja Candidan kolonisaatiolla on yhteys. Navazesh ym. tutkimuksessa oli 71 koehenkilöä, joilta kaikilta mitattiin leposyljeneritys, stimuloitu syljeneritys sekä *Candida albicansin* määrät suuontelossa. Kyseisessä tutkimuksessa havaittiin, että leposyljeneritys ja pureskelun avulla stimuloitu syljeneritys korreloivat merkittävässä määrin negatiivisesti koehenkilöiden suuontelon *Candida albicansin* määrän kanssa. (37) Samankaltaisia tuloksia saivat myös Torres ym. tutkiessaan syljenerityksen ja Candidan kolonisaation yhteyttä. He mittasivat kserostomiasta kärsiviltä koehenkilöiltä stimuloitua syljenerityksen sekä vertasivat näitä tuloksia koehenkilöiden suuontelon *Candida*-määriin. Tässä tutkimuksessa havaittiin, että suuret kolonisoituneen Candidan määrät korreloivat negatiivisesti stimuloitua syljenerityksen kanssa. Torres ym. sisällyttivät tutkimukseensa mukaan *Candida albicansin* lisäksi myös muita *Candida*-lajeja. *Candida albicansia* löytyi koehenkilöiltä selvästi eniten, mutta myös *Candida parapsilosis*, *C. tropicalis* ja *C. krusei* olivat edustettuina. (35) Edellä mainittujen tutkimusten lisäksi myös Nadig ym. on tutkimuksessaan havainnut negatiivisen korrelaation syljenerityksen ja Candidan kolonisaation välillä. Kyseisessä tutkimuksessa hyposalivaatio oli koehenkilöillä pääasiassa seurausta erilaisista lääkityksistä. (38)



## 7.2 Haavaumat

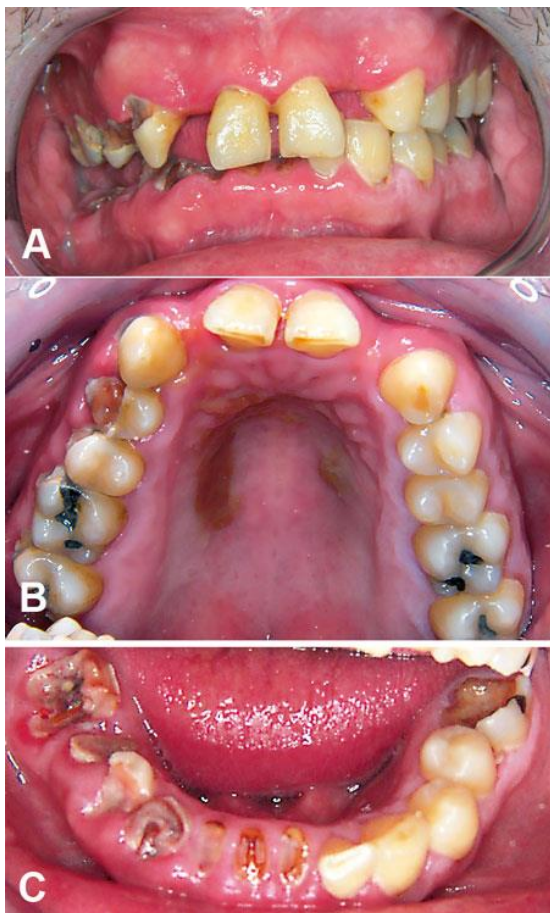
Syljen musiinit saavat aikaan syljen liukastavan ominaisuuden. Ne lisäksi muodostavat suojaavan pellikkeen suuontelon limakalvojen pinnalle. Nämä tekijät ehkäisevät erilaisten vaurioiden syntyä suun limakalvoille. Myös syljen puskurikapasiteetilla on merkitystä limakalvojen kannalta, sillä se neutraloi happoja ja suojelee näin suun limakalvoja happojen vaikutukselta. (14)

Sioilla tehtyjen tutkimusten perusteella on havaittu, että suuontelossa sijaitsevat haavaumat parantuvat iholla sijaitsevia nopeammin sekä niissä tapahtuu vähemmän arpikudoksen muodostumista. (14) Syljen eri tekijöiden roolia haavojen paranemisessa on tutkittu paljon sekä eläinkokeilla että *in vitro* – tutkimuksilla.

Tärkein syy suun limakalvojen haavojen nopeammalle paranemiselle on se, että sylki estää suuontelossa sijaitsevan haavaa ympäröivän limakalvon kuivumisen. (14) Kosteaa ympäristöä helpottaa elimistön puolustussolujen toimintaa ja parantaa niiden selviytymistä (39). Lisäksi kudostekijät syljessä kiihdyttävät hemostaasia ja monet syljen antibakteeriset tekijät mahdollisesti estävät haavojen infektoitumisen suuontelossa. Sylki sisältää myös paljon kasvutekijöitä, joilla on merkitystä suuontelon haavaumien parantumisen kannalta. Esimerkiksi syljen sisältämä verisuonten epiteelin kasvutekijä (VEGF) osallistuu epiteelin sekä ekstrasellulaarisen matriksin muodostamiseen. (14) Syljen sisältämä histatiini 1 puolestaan ei saa aikaan solujen proliferaatiota, mutta se stimuloi epiteelisolujen ja fibroblastien migraatiota alueelle, mikä edistää haavaumien sulkeutumista (40).

### 7.3 Karies

Karieksella tarkoitetaan plakin bakteerien hapontuotannon aiheuttamaa hampaiden kovakudoksen menetystä (19). Syljellä on erittäin suuri merkitys hampaiden karioitumisen kannalta (11). Useissa eri tutkimuksissa on havaittu alentuneen syljenerityksen lisäävän karieksen määrää (41), (42), (43), (44). Kuva 4 havainnollistaa hyvin, kuinka esimerkiksi kasvohermovaurion aiheuttama toispuoleinen hyposalivaatio vaikuttaa suuresti hampaiden karioitumiseen. Myös Karieksen käypä hoito –suosituksessa mainitaan, että syljenerityksen väheneminen tai loppuminen voi johtaa hampaiston rajuun karioitumiseen (45).



Kuva 4. Kasvohermovaurion aiheuttama toispuoleisen hyposalivaation aiheuttamaa voimakasta karioitumista I- ja IV-sektoreissa (46).

Esimerkiksi Bardow ym. havaitsivat tutkimuksessaan, että alentuneella leposyljen erityksellä oli vaikutusta hampaiden demineralisaatioon. Vastaavaa tulosta ei saatu stimuloidulla syljenerityksellä. Tässä tutkimuksessa koehenkilöillä, joiden leposyljen erityks oli  $\leq 0.16$  ml/min, oli 85% enemmän demineralisaatiota verrattuna koehenkilöiden keskiarvoon. (47) Koska hyposalivaatioksi on leposyljen osalta määritelty syljeneritys, joka on  $\leq 0.1$  ml/min, on tällaisillä potilailla tämän tutkimuksen valossa huomattavan korkea kariesriski.

Mekanismit hyposalivaation aiheuttaman kariesriskin takana ovat monimuotoisia. Hyposalivaatio pidentää suun puhdistumaan eli clearanceen vaadittavaa aikaa sekä vaikuttaa suun mikrobiflooran koostumukseen. Näiden lisäksi syljen hydroksyyliapatiitin määrän, syljen pH:n sekä syljen puskurikapasiteetin laskulla hyposalivaation yhteydessä on merkitystä karieskehittymisen kannalta. (19) Hyposalivaatiopotilailla voi myös tapahtua kariesriskiä lisääviä muutoksia elämäntavoissa, syömisessä sekä suuhygieniassa (47).

Syljen erityksen vähentyessä suun clearance-aika pidentyy. Tällöin happojen huuhtoutuminen hampaiden bakteeripeitteistä hidastuu, minkä johdosta plakki muuttuu happamammaksi. (19) Plakin happamoitumiseen vaikuttaa myös syljen puskurikapasiteetin aleneminen (31). Syljen puskurikapasiteetti on hyvin riippuvainen syljenerityksen määrästä. Syljenerityksen kasvaessa suuret sylkirauhaset erittävät runsaammin bikarbonaattia, jolloin syljen bikarbonaattikonsentraatio kasvaa. Tätä ei tapahdu hyposalivaatiopotilailla, minkä johdosta syljen kyky puskuroida happoja alentuu. (13) Näiden tekijöiden johdosta tapahtuvan plakin happamoitumisen seurauksena happamissa olosuhteissa viihtyvät bakteerit, kuten *Streptococcus mutans* ja *Lactobacillus*-ryhmän bakteerit, alkavat lisääntyä (19). Nämä bakteerit tuottavat happoja, jotka aiheuttavat hampaiden demineralisaatiota eli mineraalien liukenemista pois hampaiden pinnalta. Se johtaa jatkuessaan kaviteetin muodostumiseen hampaan pinnalle. (48)

Almståhlin ja Wikströmin tutkimuksessa havaittiin, että kserostomiasta kärsivillä potilailla oli korkeammat *Lactobacillus* spp. ja *Streptococcus mutans* määrät supragingivaalisessa plakissa verrattuna kontroleihin. (49) Bardow ym. puolestaan havaitsivat tutkimuksessaan *Lactobacillus* -bakteerien määrän olevan jopa 20-kertainen hyposalivaatiopotilailla verrattuna normaalin syljenerityksen omaaviin verrokkeihin (47). Sekä *Lactobacillus*- että *Streptococcus mutans* -bakteerien suuri määrä on selkeä riskitekijä hampaiden karioitumisen kannalta. (49) Lisäksi plakin muuttuessa happamammaksi myös sen nestefaasin hydroksyyliapatiitin kyllästyneisyys alenee, mikä lisää kariesriskiä (19).

On havaittu, että myös urea on yksi syljen tärkeistä antikariogeenisistä komponenteista. Tietyt plakin mikro-organismit tuottavat ureaasia, joka muuttaa urean ammoniakiksi ja hiilidioksidiksi. Koska ammoniakki on hiilidioksidin happamuuteen verrattuna voimakkaampi emäs, nostaa tämä plakin pH:ta. (13)

## 7.4 Eroosio

Hampaiden eroosio määritellään hampaiden kovakudoksen menetykseksi sellaisen kemiallisen prosessin seurauksena, johon bakteerit eivät ole osallisia. Se voi olla seurausta ulkoisista tai sisäisistä tekijöistä. Ulkoisia tekijöitä ovat muun muassa erilaiset happamat ruuat ja juomat, kun taas sisäisiä tekijöitä yhdistää happaman mahanesteen päätyminen suuhun. Tätä voi aiheuttaa esimerkiksi refluksitauti tai oksentelu bulimiala sairastavilla. (50)

Sylki on yksi tärkeimmistä hampaita eroosiolta suojaavista biologisista tekijöistä (50). Syljen proteiinien hampaiden pinnalle muodostama pellikkeli suojelee hampaita eroosiolta. Se toimii mahdollisesti esteenä vetyionien diffuusiolle hampaita kohti sekä esteenä kalsium- ja fosfaatti-ionien diffuusiolle vastakkaiseen suuntaan. (14) Syljen puskurikapasiteetti neutraloi happoja ja lisäksi se huuhtelee suuta lyhentäen aikaa, jonka hapot viettävät suuontelossa.

Lisäksi sylki on kyllästetty kalsiumilla, fosfaatilla ja fluoridilla, jotka ovat välttämättömiä hampaiden remineralisaation kannalta. (50)

Edellä mainittujen tekijöiden johdosta on hyvin perusteltua ajatella, että alentunut syljeneritys voi suurentaa hampaiden eroosioriskiä. Tämä onkin havaittu myös useissa eri tutkimuksissa (14). On myös tutkimuksia, joissa eroosion ja alhaisen syljenerityksen välistä yhteyttä ei ole voitu osoittaa. Kyseisissä tutkimuksissa on kuitenkin ollut hyvin vaihtelevat olosuhteet sekä niissä on käytetty useita eri diagnostisia metodeja, jotka ovat saattaneet vaikuttaa tutkimusten lopputulokseen. (51) Esimerkiksi Alghilan ym. tutkimuksessa hyposalivaation ja eroosion välinen suhde on vahvistunut. Heidän tutkimuksessaan käytettiin keinotekoisia suumallinnosta, minkä johdosta useat erilaiset vaihtelevat tekijät pystyttiin kontrolloimaan. Näistä tärkeimpiä olivat syljen koostumus, sen erityisnopeus sekä happojen vaikutuksen frekvenssi ja kesto. Tutkimuksessa selvisi, että kiilteen pintakerroksen menetys hapon vaikutuksesta oli merkittävästi suurempaa alentuneessa syljenerityksessä verrattuna normaaliin. Alentuneeksi syljeneritykseksi oli tässä tutkimuksessa määritetty 0.05 ml/min syljeneritys. (52) Zwier ym. puolestaan keräsivät tutkimuksessaan leposylkeä 88:ltä aikuiselta, joilla oli eroosiota sekä 49:ltä kontrollilta. Tutkimuksessa havaittiin, että leposyljen erityis oli huomattavasti alhaisempi eroosiosta kärsivillä koehenkilöillä verrattuna kontrolleihin. (51)

## 8 Kuivan suun hoito

Kuivan suun hoidossa tulee aina ensimmäiseksi paneutua taustalla oleviin syihin, kuten potilaan sairauksiin tai lääkityksiin. Tämän lisäksi syljeneritys tulee aina mitata, jotta saadaan selville, onko kyseessä kserostomia, hyposalivaatio vai molemmat. Kuivasta suusta kärsivälle potilaalle täytyy korostaa hyvän päivittäisen suuhygienian merkitystä sekä säännöllisten hammaslääkärikäyntien tärkeyttä. Myös paikallisten fluorivalmisteiden käyttö on tärkeää samoin kuin mahdollisen tupakoinnin lopettaminen sekä riittävästä nesteytyksestä huolehtiminen. (53)

Kliinisessä työssä painotetaan hyposalivaatiopotilaiden kohdalla erityisesti syljenerityksen alentumisesta johtuvien suuvaikutuksien ehkäisyä. Syljeneritystä pystytään myös tarpeen mukaan lisäämään systeemisellä lääkityksellä, vaikka sitä tehdäänkin hyvin harvoin. Tähän tarkoitukseen Suomessa on käytössä pilokarpiini. Se toimii muskariiniagonistina ja sillä on lisäksi heikko beeta-adrenerginen vaikutus. (19) Pilokarpiinin vaikutus riippuu potilaan terveiden asinaarisolujen määrästä. Esimerkiksi sädehoidon yhteydessä vaikeasti vaurioituneiden sylkirauhasten kohdalla ei pilokarpiinista ole vastaavaa hyötyä. Pilokarpiinia ei tule käyttää, mikäli potilas on allerginen, sairastaa esimerkiksi ahdaskulmaglaukoomaa tai hoitamatonta astmaa. Erityistä varovaisuutta tulee noudattaa, mikäli potilas käyttää samanaikaisesti beetasalpaajia. (53) Pilokarpiini lisää eksokriinisten rauhasen eritystä, minkä vuoksi sen haittavaikutuksena voi esiintyä hikoilun lisääntymistä (46).

Apteekeissa myydään myös runsaasti ilman reseptiä saatavia kuivan suun hoitoon tarkoitettuja sylkeä korvaavia tuotteita. Tutkimuksissa ei kuitenkaan ole saatu selkeitä tuloksia näiden tuotteiden vaikuttavuudesta kuivan suun oireiden hoidossa, eikä niillä saavuteta samanlaisia suojaavia vaikutuksia kuin syljellä on. Tällaisia tuotteita ovat muun muassa erilaiset pastillit, geelit, suuvedet sekä suusuihkeet. (53) Sokerittoman purukumin käytöstä on havaittu olevan hyötyä

kuivasta suusta kärsiville, sillä pureskelu lisää syljeneritystä. Se lievittää kuivan suun aiheuttamia oireita paremmin kuin sylkeä korvaavat tuotteet. (54)

Koska monet keinot hoitaa kuivaa suuta perustuvat ainoastaan oireiden lievittämiseen tai aikaansaavat vain ohimenevää syljenerityksen lisääntymistä, ovat tutkijat pyrkineet löytämään uusia keinoja kuivan suun hoitoon. Dhillon ym. ovat tutkineet TNS-hoidon eli transkutaanisen hermostimulaation vaikutusta syljeneritykseen. Heidän tutkimuksessaan pyrittiin stimuloimaan syljeneritystä terveillä aikuisilla. Tutkimuksessa oli 100 koehenkilöä, jotka jaettiin kahteen ryhmään iän perusteella. Koehenkilöiden parotisrahasen leposyljen ja stimuloitun syljen erityys mitattiin viiden minuutin ajan. TNS-laitteen elektrodit asetettiin koehenkilöiden molempien parotisrauhasten päälle, jonka jälkeen leposylki ja stimuloitu sylki parotisrahasista mitattiin. Koehenkilöistä 87:llä havaittiin syljenerityksen lisääntymistä TNS-laitteella stimuloitaessa verrattuna syljeneritykseen ennen stimulaatiota. TNS-laite ei toiminut koehenkilöistä niillä, joiden parotisrahasista ei alun mittauksessa erittynyt mitään. Tämän perusteella TNS-laite toimisi mahdollisesti parhaiten tilanteissa, joissa syljeneritys on alentunut, mutta ei kokonaan loppunut. TNS-laitteen ja muunlaisten sähköstimulaatioiden käyttöä kuivan suun hoidossa on tutkittu vielä varsin vähän, mutta tulokset ovat olleet lupaavia. TNS-laitteen etu verrattuna aiemmin tutkittuihin muihin sähköstimulaatiomenetelmiin on sen käyttö suun ulkopuolella sekä halvempi hinta. (55)

Sähköstimulaation lisäksi uutta tutkimusaluetta kuivan suun hoidossa ovat olleet kantasoluhoidot. Viime vuosina on tehty useampia tutkimuksia koskien pään ja kaulan alueen sädehoidon jälkeistä hyposalivaatiota sekä sen hoitoa sylkirauhasten kantasoluilla. Näillä kantasoluilla on pystytty lisäämään sylkirauhasten uusitutumispotentiaalia eläinmalleilla sädehoidon jälkeen. Kantasolujen transplantaatitutkimuksissa sylkirauhasten kantasolujen halutaan erikoistuvan toimivaksi sylkirauhassoluiksi, joilla pyritään palauttamaan sylkirauhasten toiminta. On myös tutkittu, että luuytimen kantasoluja voidaan mobilisoida, jolloin ne migraationsa jälkeen erittävät kasvu- ja

selviytymistekijöitä. Nämä tekijät lisäävät sylkirauhaskudoksen uusiutumista stimuloimalla sylkirauhasten kantasolujen proliferaatiota ja erilaistumista sekä alentamalla inflammaatiota ja muokkaamalla immuunivastetta. Luuytimen kantasolujen avulla tehty hoito on kuitenkin osoittautunut hieman tehottomammaksi verrattuna sylkirauhasten kantasolujen transplantaatioon. Edellä mainittuja hoitoja on tehty vasta eläinkokeilla, eikä niille ole vielä kliinistä sovellusta. Tulokset vaikuttavat kuitenkin lupaavilta. (56)

## 9 Pohdinta

Kuiva suu on yleinen ongelma erityisesti iäkkäiden ihmisten keskuudessa. Väestön ikääntyessä kuivasta suusta kärsivien ihmisten määrä tulee lisääntymään, mikä tulevaisuudessa luo omat haasteensa suun terveydenhuollolle.

Hammaslääkärien tulee tietää hyposalivaatiota ja kserostomia aiheuttavat etiologiset tekijät sekä niiden aiheuttamat vaikutukset suuonteloon. Hyposalivaatio ja kserostomia on tärkeä tunnistaa, sillä kuiva suu vaikuttaa potilaan suunterveyteen monin tavoin. Tämä tulee ottaa huomioon potilaan hoitosuunnitelmaa laadittaessa. Esimerkiksi tutkimusväliä määritettäessä tieto potilaan kuivasta suusta on erittäin merkityksellinen. Tämän lisäksi hammaslääkärien tulee osata ohjeistaa kuivasta suusta kärsiviä potilaita yksilöllisesti suun omahoidon suhteen sekä osata informoida potilaita erilaisista kuivan suun hoitotuotteista. Etiologisten tekijöiden tunnistaminen puolestaan on tärkeää, jotta jo potilaan esitietojen perusteella hammaslääkäri osaa työssään suunnata huomion potilaan mahdolliseen alentuneeseen syljeneritykseen. Kuivasta suusta kärsivien potilaiden kohdalla tulee lisäksi aina selvittää tekijät kuivan suun takana. Tällöin voidaan mahdollisesti puuttua tähän taustatekijään



esimerkiksi vaihtamalla syljeneritykseen vaikuttavan lääkkeen toiseen, joka ei kuivata suuta vastaavalla tavalla.

Kuivan suun etiologisia tekijöitä sekä kuivan suun vaikutuksia suuonteloon on tutkittu paljon. Vertailukelpoisten tutkimusten löytäminen oli kuitenkin hieman haastavaa, sillä useissa tutkimuksissa ei ole esimerkiksi eritelty kserostomiaa ja hyposalivaatiota toisistaan. Lisäksi tutkimuksissa on käytetty runsaasti erilaisia metodeja syljen keräämiseksi, mikä on saattanut vaikuttaa useiden tutkimusten lopputulokseen. Syljenerityksen mittauksessa on monia tekijöitä, jotka voivat vaikuttaa mittaustulokseen, joten eri tutkimuksia vertailtaessa syljenkeräysmenetelmien olisi hyvä olla vastaavanlaisia. Hyposalivaatiota koskevissa tutkimuksissa on myös usein jätetty huomiotta syyt tutkimushenkilöiden hyposalivaation taustalla, mikä on mahdollisesti voinut vaikuttaa tutkimustuloksiin. Kuivan suun etiologisista tekijöistä ja kuivan suun vaikutuksista suuonteloon löytyi kuitenkin runsaasti tutkimustuloksia kokoavia katsausartikkeleita, joissa oli kattavasti otettu huomioon eri tutkimusten vertailukelpoisuus.

## Lähteet

1. **Han, P., Suarez-Durall, P., Mulligan, R.** *Dry mouth: A critical topic for older adult patients.* Journal of Prosthodontic Research, 2015. Vol. 59(1), 6-19.
2. **Thomson, WM.** *Dry mouth and older people.* Australian Dental Journal, 2015. Vol. 60(S1), 54-63.
3. **Norton, N.** *Netter's head and neck anatomy for dentistry.*
4. **Ross, M., Pawlina, W.** *Histology: a text and atlas: with correlated cell and molecular biology.* Wolters Kluwer Health, 2016.
5. **Hand, A., Pathmanathan, D., Field, R.** *Morphological features of the minor salivary glands.* Archives of Oral Biology, 1999. Vol. 44(1), S3-S10.
6. **Humphrey, S., Williamson, R.** *A review of saliva: Normal composition, flow, and function.* The Journal of Prosthetic Dentistry, 2001. Vol. 85(2), 162-169.
7. **Proctor, G., Carpenter, G.** *Regulation of salivary gland function by autonomic nerves.* Autonomic Neuroscience, 2007. Vol 133(1), 8-18.
8. **Bardow, A., Moe, D., Nyvad, B., Nauntofte, B.** *The buffer capacity and buffer systems of human whole saliva measured without loss of CO<sub>2</sub>.* Archives of Oral Biology, 2000. Vol. 45(1), 1-12.
9. **Kubala E., Strzelecka, P., Grzegocka M., Lietz-Kijak, D., Gronwald, H., Skomro, P., Kijak, E.** *A review of selected studies that determine the physical and chemical properties of saliva in the field of dental treatment.* BioMed Research International, 2018. Vol. 2018.

10. **Carpenter, G.** *The secretion, components, and properties of saliva.* Annual Review of Food Science and Technology, 2013. Vol. 4, 267-276.
11. **Dodds, M., Johnson, D., Yeh, C-K.** *Health benefits of saliva: a review.* Journal of Dentistry, 2005. Vol. 33(3), 223-233.
12. **P., Rantonen.** *Salivary flow and composition in healthy and diseased adults.* Helsinki Institute of Dentistry, University of Helsinki, Department of Oral and Maxillofacial Diseases, 2003. Väitöskirja.
13. **Tanasiewicz, M. Hildebrandt, T., Obersztyn, I.** *Xerostomia of Various Etiologies: A Review of the Literature.* Advances in Clinical and Experimental Medicine, 2016. Vol. 25(1), 199-206.
14. **Dawes, C., Pedersen, A.M.L., Villa, A., Ekström, J., Proctor, G.B., Vissink, A., Aframian, D., McGowan, R., Aliko, A., Narayana, N., Sia, Y.W., Joshi, R.K., Jensen, S.B., Kerr, A.R., Wolff, A.** *The functions of human saliva: A review sponsored by the World Workshop on Oral Medicine VI.* Archives of Oral Biology, 2015. Vol. 60(6), 863-874.
15. **Lahtinen, A., Ainamo, A.** *Suun kuivuus - haittojen ehkäisy ja oireiden lievyys.* Duodecim, 2006. 122:2710-6.
16. **Carpenter, G.** *Dry mouth: A Clinical Guide on Causes, Effects and Treatments.* London: Springer, 2014.
17. **Saleh, J., Figueiredo, M., Cherubini, K., Salum, F.** *Salivary hypofunction: An update on aetiology, diagnosis and therapeutics.* Archives of Oral Biology, 2015. Vol. 60(2), 242-255.
18. **Vehkalahti, M.** *Syljen vähenemisen seuraukset ja yleisyys.* Therapia Odontologica, 2017.

19. **Dynesen, A., Jensen, S., Holten-Andersen, L., Jensdóttir, T., Pedersen, A., Bardow, A., Nauntofte, B.** *Sylki - nykytieto ja mahdollisuudet*. Suomen Hammaslääkärilehti, 2006. Vol 13(6), 322-329.

20. **Millsop, J., Wang, E., Fazel, N.** *Etiology, evaluation and management of xerostomia*. Clinics in Dermatology, 2017. Vol. 35(5), 468-476.

21. **Frydrych, A.** *Dry mouth: Xerostomia and salivary gland hypofunction*. Australian Family Physician, 2016. Vol 45(7), 488-492.

22. **Honkala, S.** *Lääkkeiden vaikutukset suun terveyteen*. Duodecim, 2015.

23. **Villa, A., Wolff, A., Narayana, N., Dawes, C., Aframian, DJ., Lynge Pedersen, AM., Vissink, A., Aliko, A., Sia, YW., Joshi, RK, McGowan, R., Jensen, SB., Kerr, AR., Ekström, J., Proctor, G.** *World Workshop on Oral Medicine VI: a systematic review of medication-induced salivary gland dysfunction*. Oral Diseases, 2015. Vol. 22(5), 365-382.

24. **Miranda-Rius, J., Brunet-Llobet, L., Lahor-Soler, E., Farré, M.** *Salivary Secretory Disorders, Inducing Drugs, and Clinical Management*. International Journal of Medical Sciences, 2015. Vol. 12(10), 811-824.

25. **Mercadante, V., Hamad, A., Lodi, G., Porter, S., Fedele, S.** *Interventions for the management of radiotherapy-induced xerostomia and hyposalivation: A systematic review and meta-analysis*. Oral Oncology, 2017. Vol. 66, 64-74.

26. **Sreebny, L, Vissink, A.** *Dry Mouth. The Malevolent Symptom: A Clinical Guide*. Blackwell Publishing, 2010.

27. **Deng, J, Jackson, L., Epstein, J., Migliorati, C., Murphy, B.** *Dental demineralization and caries in patients with head and neck cancer*. Oral Oncology, 2015. Vol 51(9), 824-831.

28. **Gupta, T., Kannan, S., Ghosh-Laskar, S., Agarwal, J.** *Systematic review and meta-analyses of intensity-modulated radiation therapy versus conventional two dimensional and/or or three-dimensional radiotherapy in curative-intent management of head and neck squamous cell carcinoma.* PLoS One, 2018. Vol. 13(7), 1-15.
29. **Smith, C., Boland, B., Daureeawoo, Y., Donaldson, E., Small, K., Tuomainen, J.** *Effect of Aging on Stimulated Salivary Flow in Adults.* Journal of the American Geriatrics Society, 2013. Vol. 61(5), 805-808.
30. **Nederfors, T., Isaksson, R., Mörnstad, H., Dahlöf, C.** *Prevalence of perceived symptoms of dry mouth in an adult Swedish population - relation to age, sex and pharmacotherapy.* Community Dentistry and Oral Epidemiology, 1997. Vol. 25(3), 211-6.
31. **Belstrom, D., Holmstrup, P., Fiehn, N-E., Rosing, K., Bardow, A., Paster, BJ., Lyng Pedersen, AM.** *Bacterial Composition in whole saliva from patients with severe hyposalivation - a case-control study.* Oral Diseases, 2016. Vol 22(4), 330-337.
32. **Billings, M., Dye, B., lafolla, T., Grisius, M., Alevizos, I.** *Elucidating the Role of Hyposalivation and Autoimmunity in Oral Candidiasis.* Oral Diseases, 2017. Vol. 23(3), 387-394.
33. **Ohga, N., Yamazaki, Y., Sato, J., Asaka, T., Morimoto, M., Hata, H., Satoh, C., Kitagawa, Y.** *Elimination of oral candidiasis may increase stimulated whole salivary flow rate.* Archives of Oral Biology, 2016. Vol. 71, 129-133.
34. **Zhou, P., Hua, H., Liu, X.** *Quantity of Candida Colonies in Saliva: A Diagnostic Evaluation for Oral Candidiasis.* Chinese Journal of Dental Research, 2017. Vol. 20(1), 27-32.

35. **Torres, S., Peixoto, C., Caldas, D., Silva, E., Akiti, T., Nucci, M., Uzeda, M.** *Relationship between salivary flow rates and Candida counts in subjects with xerostomia.* Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology, 2002. Vol. 93(2), 149-154.
36. **Lewis, M., Williams, D.** *Diagnosis and management of oral candidosis.* British Dental Journal, 2017. Vol. 223(9), 675-681.
37. **Navazesh, M., Wood, G., Brightman, V.** *Relationship between salivary flow rates and Candida albicans counts.* Oral Surgery, Oral Medicine Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology, 1995. Vol. 80(3), 284-288.
38. **Nadig, S., Ashwathappa, D., Manjunath, M., Krishna, S., Annaji, A., Shivaprakash, P.** *A relationship between salivary flow rates and Candida counts in patients with xerostomia.* Journal of Oral and Maxillofacial Pathology, 2017. Vol. 21(2), 316.
39. **Brand H., Veerman, E.** *Saliva and Wound Healing.* Chinese Journal of Dental Research, 2013. Vol 16(1), 7-12.
40. **Oudhoff, M., Bolscher, J., Nazi, K., Kalay, H., Hof, W., Amerongen, A., Veerman, E.** *Histatins are the main wound-closure stimulating factors in human saliva, as identified in a cell culture assay.* The FASEB Journal, 2008. Vol. 22(11), 3805-3812.
41. **Rundegren, J., Van Dijken, J., Mörnstad, H., Von Knorring, L.** *Oral conditions in patients receiving long-term treatment with cyclic antidepressant drugs.* Swedish Dental Journal, 1985. Vol. 9(2), 55-64.
42. **Pedersen, AM., Reibel, J., Nordgarden, H., Bergem, HO., Jensen, JL. Nauntofte, B.** *Primary Sjögren's syndrome: salivary gland function and clinical oral findings.* Oral Diseases, 1999. Vol. 5(2), 128-138.

43. **Navazesh, M., Christensen, C., Brightman, V.** *Clinical Criteria for the Diagnosis of Salivary Gland Hypofunction*. Journal of Dental Research, 1992. Vol. 71(7), 1363-1369.
44. **Papas, A., Joshi, A., MacDonald, S., Maravellis-Splagounias, L.** *Caries prevalence in xerostomic individuals*. Canadian Dental Association, 1993. Vol. 59(2), 171-174, 177-179.
45. **Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Hammaslääkäriseura Apollonia ry:n asettama työryhmä.** *Karies (hallinta). Käypä hoito -suositus*. Helsinki : Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2014.
46. **Oikarinen-Juusola, K., Outakoski I., Raustia A., Tjäderhane, L.** *Kasvohermovaurion aiheuttama toispuoleinen hyposalivaatio*. Suomen Hammaslääkärilehti, 2011. Vol 15(6), 22-27.
47. **Bardow, A., Nyvad, B., Nauntofte, B.** *Relationships between medication intake, complaints of dry mouth, salivary flow rate and composition, and the rate of tooth demineralization in situ*. Archives of Oral Biology, 2001. Vol. 46(5), 413-423.
48. **Su, N., Marek, C., Ching, V., Grushka, M.** *Caries Prevention for Patients with Dry Mouth*. Canadian Dental Association, 2011. Vol. 77:b85.
49. **Almståhl, A., Wikström, M.** *Microflora in Oral Ecosystems in Subjects with Hyposalivation due to Medicines or of Unknown Origin*. Oral health & preventive dentistry, 2005. Vol. 3(2), 67-76..
50. **Buzalaf, M., Hannas, A., Kato, M.** *Saliva and dental erosion*. Journal of Applied Oral Science, 2012. Vol. 20(5).

51. **Zwier, N., Huysmans, M., Jager, D., Ruben, J., Bronkhorst, E., Truin, G.** *Saliva Parameters and Erosive Wear in Adolescents*. Caries Research, 2013. Vol. 47(6), 548-552.

52. **Alghilan, M., Cook, N., Platt, J., Eckert, G., Hara, A.** *Susceptibility of restorations and adjacent enamel/dentine to erosion under different salivary flow conditions*. Journal of Dentistry, 2015. Vol. 43(12), 1476-1482.

53. **Plemons, J., Al-Hashimi, I., Marek, C.** *Managing xerostomia and salivary gland hypofunction: Executive summary of a report from the American Dental Association Council on Scientific Affairs*. The Journal of the American Dental Association, 2014. Vol. 145(8), 867-873.

54. **Visvanathan, V., Nix, P.** *Managing the patient presenting with xerostomia: a review*. The International Journal of Clinical Practice, 2010. Vol. 64(3), 404-407.

55. **Dhillon, M., Raju, S., Mohan, R., Tomar, D.** *Efficacy of Transcutaneous Electric Nerve Stimulation on Parotid Saliva Flow Rate in Relation to Age and Gender*. Journal of Dentistry, 2016. Vol. 17(3), 164-170.

56. **Nevens, D., Nuyts, S.** *The role of stem cells in the prevention and treatment of radiation-induced xerostomia in patients with head and neck cancer*. Cancer Medicine, 2016. Vol. 5(6), 1147-1153.